



А. А. Авагімян, Л. Г. Мкртчян

Єреванський державний медичний університет
імені Мх. Гераці

Кардіотоксичність протипухлинних лікарських засобів (огляд літератури; опис клінічного випадку)

Вступ. Кардіоонкологія (рідше трапляється термін «онкокардіологія») – новітній перспективний суброзділ сучасної кардіології, сферою вивчення якого є механізм виникнення, діагностика та лікування уражень серцево-судинної системи, асоційованих як із токсичним впливом пухлини, наприклад, гіперкальціємія з властивими для неї кардіальними ускладненнями за наявності гормонально активного ракового переродження паратиреоїдів, так і з уживанням хіміотерапевтичних лікарських засобів (ЛЗ), наприклад, виникнення дилатативної кардіоміопатії унаслідок застосування трастузумабу. Кардіоонкологія досліджує також синдром розпаду пухлини, що супроводжується гіперкаліємією, яка, як відомо, може призвести до повного зупинення серця.

Слід зазначити міждисциплінарний характер цієї проблеми, оскільки будь-який вияв кардіотоксичності, асоційованої із вживанням хіміотерапевтичних ЛЗ, вимагає негайного скликання консилиуму кардіологів і онкологів, а також, якщо можливо, сімейних лікарів, терапевтів, педіатрів, гематологів і клінічних токсикологів.

Мета дослідження. Зробити огляд наукової літератури, присвяченої кардіотоксичності протипухлинних лікарських засобів, подати опис клінічного випадку, який демонструє важливе значення цієї проблеми.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз і бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень за темою кардіотоксичності хіміотерапевтичних ЛЗ. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації PubMedNCBI, Medline, ResearchGate за ключовими словами: кардіотоксичність, кардіоонкологія, антрациклініндукована кардіоміопатія, фібриляція передсердь, ліпоматоз серця, а також на базі Держав-

ної медичної бібліотеки Вірменської академії медичних наук. Наведено опис клінічного випадку (історія хвороби №9-12.ІУ:12.01.19).

Результати дослідження та їх обговорення. Огляд літератури. Відомо, що кожній групі хіміотерапевтичних ЛЗ властиві механізми кардіотоксичності, які виявляються під час лікування онкологічних хворих.

Із огляду на широке застосування у клінічній практиці доксорубіцину, паклітакселу, трастузумабу і пертузумабу, доцільно проаналізувати механізми кардіотоксичності саме цих ЛЗ.

Антрациклінова кардіотоксичність зумовлена стимуляцією оксидативного стресу, спонтанного вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів (СПОЛ), руптурою сарколеми кардіоміоцитів, а також мітохондріальною дисфункцією, ушкодженням геному кардіоміоцитів і пригніченням топоізомерази. Для ЛЗ цієї групи більш характерні пізні, швидко наростаючі прояви, зокрема, у вигляді антрациклініндукованої кардіоміопатії. Однак за наявності різних коморбідних уражень можливі й ранні прояви переважно у вигляді гострого коронарного синдрому [8].

Інгібітори протеосом, зокрема бортезоміб – порівняно нова група хіміотерапевтичних ЛЗ другої лінії, які призначають у разі наростання тяжкості хвороби після комбінованої хіміотерапії із застосуванням протипухлинних антрациклінових антибіотиків.

Для розуміння патофізіологічних механізмів цитотоксичності ЛЗ цієї групи потрібно враховувати роль механізму. Убіквітин – протеосомний механізм протеїнової деградації – один із небагатьох механізмів підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу [1]. Можна припустити, що відповідна реакція клітини на порушення білкової функції виникає за таким алгоритмом: здійснюється спроба до самоадаптації, тобто за допомогою шаперонів (зокрема, HSP70) запускається

ся фолдинг деструктивного білка, після розкручування третинної і четвертинної структур якого відновлюється його нормальна структура *de novo* [2].

За неефективності раніше згаданих процесів запускається убіквітин-протеосомний механізм з ідентифікацією ушкодженого білка, представленого на лізосомах. Такий протеїн піддається деструкції на дрібні швидко- і легкокорозчинні фрагменти з подальшою їх елімінацією, що також є адаптивним механізмом за наявності нефункціонуючого білка. Якщо і цей механізм недостатній, для відновлення клітинної функції запускається каскад каспаз (зокрема, каспаза 3), які самоактивуються, унаслідок чого настає апоптоз [4, 5]. Інгибування цього процесу призводить до збільшення кількості дефектних білків і накопичення інтерметаболітів, що спричинює міокардіодистрофію з подальшим пронекротичним результатом [3, 6, 7, 9].

Поширеність серцевої недостатності внаслідок уживання ЛЗ цієї групи досить невелика, проте значно зростає за одночасного призначення хіміотерапевтичних ЛЗ інших груп, зокрема, антрациклінів і кортикостероїдів. Зазначимо також, що одночасне вживання антрациклінових ЛЗ та інгібіторів протеосом у разі посилює токсикогенний взаємовплив, оскільки антрацикліни, як ми вже зазначали, стимулюють СПОЛ і детергентний протеотоксичний вплив, що якоюсь мірою коректувалися за допомогою убіквітин-протеосомного шляху, а тому недостатність останнього призведе до ще тяжчого і швидкоплиннішого ураження кардіоміоцитів.

Розглянемо кардіотоксичні властивості трастузумабу. Як і пертузумаб, він є моноклональним антитілом, що зв'язується з HER2, пригнічує його активність. Кардіотоксичність трастузумабу не є несподіваною, оскільки у мишей із нокаутом гена HER2 (у мишей позначається як ErbB2) ділятаційна кардіоміопатія виникала спонтанно. Мабуть, у мишей рецептор гена ErbB2 бере участь у підтримуванні функцій кардіоміоцитів. Крім цього, кардіоміоцити, виділені з міокарда таких мишей, більш чутливі до антрациклінового токсичного ефекту. Цей факт підтверджує теорію про підвищений токсичний ефект доксорубіцину внаслідок припинення репарації клітин під час пригнічення HER2.

Отже, всі хіміотерапевтичні ЛЗ, попри їх високу ефективність, прямо або опосередковано призводять до загибелі кардіоміоцитів, причому, як скорочувальних, так і провідних. Таким чином, поперечно-пошмугована серцева м'язова тканина втрачає смугастість, тобто дезорганізується. Паралельно відбувається жирова дистрофія серця (ліпоматоз), причому спочатку за пилоподібним, а потім за дрібнокраплинним типом зі зміщенням клітинного ядра на периферію і дестабілізацією функціонування десмосом, унаслідок чого нерідко виникає синдром слабкості синусового вузла. Що більше, з віком зменшується кількість пейсмеркерних клітин синусового вузла [4]. Через відмінність між електропровідністю жирової і м'язової тканини цей чинник відіграє провідну роль в утво-

ренні вогнищ із підвищеною ектопічною активністю, дестабілізуючи електрофізіологічну константу міокарда.

Як відомо, гіперліпідемія є однією з основних причин виникнення атеросклерозу, хоча й ендотеліальна дисфункція з подальшою дестабілізацією протромбінового потенціалу ендотелію, що виникають як побічний ефект поліхіміотерапії (ПХТ), також чинить прямий проатерогенний вплив.

Атеросклероз – хронічна, з циклічним наростанням тяжкості хвороба, що виникає в результаті порушення жирового, вуглеводного та білкового обміну й характеризується ураженням цілісності судинної стінки артерій еластичного і м'язово-еластичного типу у вигляді щораз тяжчої осередкової інфільтрації в інтимі ліпідів і білків, а також надмірною активацією фіброцитів із подальшим реактивним розростанням сполучної тканини. Морфологічною детермінантою атеросклерозного процесу є атеросклерозна бляшка – атерома, тоді як процес утворення бляшки називається атерогенезом. Атеросклерозна бляшка, викликаючи звуження просвіту артерії, провокує недостатність васкуляризації, тобто ішемію з властивою останній активацією різних чинників росту (зокрема, індукуючий фактор гіпоксії і фактор росту судинного ендотелію) та наступним виникненням дистрофічних і некротичних змін, причому як у судинах, так і в органах-мішенях, зокрема кардіоміоцитах.

Атеросклероз – найбільш частий різновид артеріосклерозу і супутник багатьох хвороб, зокрема, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету.

Ініціація каскаду проатерогенного процесу починається з альтерації ендотелію судин, що має мультифакторіальний генез. Найважливіший механізм – альтерація ендотелію внаслідок модифікації структури ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), наприклад, у результаті активації СПОЛ у складі ЛПНЩ; ушкодження провокується вільними радикалами, що утворюються в процесі метаболізму або надходять ззовні. Під впливом СПОЛ у ЛПНЩ не тільки модифікується структура ліпідів, але й дестабілізується структура апопротеїнів. Окиснені ЛПНЩ захоплюються макрофагами через сквенджер-рецептори. Цей механізм не регулюється кількістю холестеролу, як у разі його надходження у клітини через специфічні рецептори, тому макрофаги переважанням холестеролу і трансформуються у ксантомні клітини, які, осідаючи на внутрішню стінку судини, інфільтруються в субендотеліальний простір. У результаті інфільтрації утворюються жирові плями, які, зливаючись, утворюють жирові смужки, тобто ділянки жовтого або жовто-сірого кольору, що не підносяться над поверхнею інтими. Ці смуги містять ліпіди, які виявляються тотальним забарвленням судини специфічними ліпідно-індикаторними барвниками на жири, наприклад суданом III. Спочатку жирові плями і смужки з'являються на задній стінці аорти і в місцях відходження її гілок, пізніше – у великих артеріях.

Опис клінічного випадку. Пацієнтка Н. А., 32 роки, нормостенічної будови, з індексом маси тіла 20,4, зі світло-пшеничним забарвленням шкірних покривів, із помірно розвиненою мускулатурою, колишня вчителька фізкультури, з обтяженим спадковим анамнезом онкологічного характеру, звернулася в районну поліклініку за місцем проживання зі скаргами на біль і невелике ущільнення в ділянці лівої молочної залози. Після огляду її скерували в онкологічний відділ Тегеранського онкологічного центру. Під час обстеження (січень 2013 р.) виявлено рак лівої молочної залози T2N0M0G2, неіноплінальний тип, Her2 / neu позитивний 3+. Результати остеосцинтиграфічного обстеження підтвердили відсутність метастатичного ураження кісток. Із огляду на морфологічний варіант пухлини, на першому етапі комбінованого лікування проведено п'ять курсів поліхіміотерапії в АС режимі (доксорубіцин і циклофосфамід), із подальшим переходом на потрійний комплекс (паклітаксел, трастузумаб і пертузумаб). Після курсів поліхіміотерапії здійснено радикальну мастектомію. Пацієнтка зазначає, що всі курси переносила зі значним підвищенням артеріального тиску (до 160/118 мм рт. ст.). Алергічних реакцій не було. Після успішного курсу лікування вдалося досягти бажаної мети, тому призначення хіміотерапевтичних ЛЗ було припинене.

Пацієнтка повернулася до нормального способу життя, однак через 1-2 місяці почала відчувати епізодичний дискомфорт, а згодом і біль, у за грудничній ділянці, який виникав уночі або вдень під час підвищеного фізичного навантаження. Через збільшення частоти й тривалості епізодів дискомфорту, інколи й болю, а також різке зниження працездатності, пацієнтка звернулася в кардіологічний відділ Єреванської клінічної лікарні № 1 ЄДМУ імені Мх. Гераці.

Обстеження кардіолога показало:

1. Під час пальпації серця верхівковий поштовх визначається у V міжребер'ї по середньоключичній лінії. Аускультативно вислуховується нерегулярно-регулярний ритм, I тон – у V міжребер'ї, по середньоключичній лінії, трохи ослаблений. II тон – без змін. Шумів немає. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 102 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) 115/75 мм рт. ст.

2. Під час пальпації легень голосове тремтіння симетрично проводиться по обидва боки грудної клітки. Перкуторно – ясний легеневий звук із обох боків. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання. Частота дихальних рухів (ЧДР) 17/хв. Сатурація кисню 95,0 %.

3. Під час пальпації абдомінальної ділянки патології не виявлено. Печінка не збільшена. Дизуричних явищ немає, м'язи передньої черевної стінки інтактні.

4. На електрокардіограмі (ЕКГ) зареєстровано:

- відсутність зубця Р;
- наявність хвиль фібриляції (наявність так званих fine f-wave);
- нормальні, але нерегулярні комплекси QRS;
- незначну ST депресію (порушення вінцевого кро-

вообігу в цьому випадку були індуковані тахікардією, оскільки не виявлено відхилень від норми в концентрації високоспецифічних, кардіоселективних маркерів міокардіонекрозу).

5. Ехокардіографічне (Ехо-КГ) дослідження не зареєструвало ураження клапанів серця, що вказує на наявність неклапанної ФП. Фракція викиду лівого шлуночка становила 60,0 %. Показники поздовжньої деформації і швидкості деформації в межах норми.

6. Під час проведення трансезофагальної ЕоКГ патології не виявлено, що має важливе клінічне значення, із огляду на високий ризик утворення тромбів (через внутрішньопередсердне порушення реології крові) та їх приховану локалізацію в вуску лівого передсердя в силу специфічної архітекtonіки вуску лівого передсердя. Такі тромби значно погіршують прогноз у хворих із ФП унаслідок підвищення ризику виникнення гострого порушення церебрального кровообігу. Для запобігання розвитку інсультів, зокрема ішемічних, таким хворим рекомендована імплантація оклюдером Watchmen.

7. Під час проведення добового моніторингу АТ середній показник становив 123/80 мм рт. ст. (пік 132 мм рт. ст.). Фіксували підвищену варіабельність АТ в нічний час. Усереднений добовий показник ЧСС дорівнював 92 уд./хв.

8. Під час проведення магніторезонансної томографії серця з гадолінієм візуалізовано наявність мультифокальних вогнищ уражень за дистрофічним типом, із властивою дезорганізацією інтраміокардіальної стромы. Просвіт вінцевих артерій відкритий. З метою виключення мікрovasкулярної стенокардії пацієнтці проведено дослідження перфузії з використанням гадолінійпосиленого стрес-МРТ з аденозином, однак субендокардіальних дефектів перфузії, унаслідок вінцевого обкрадання, в ділянках міокарда з неадекватною мікроциркуляцією не виявлено.

9. Під час проведення езофагогастроуденоскопії жодних патологічних змін не виявлено. Проба на *Helicobacter pylori* негативна.

10. Вірусологічні тести, що включають цитомегаловірус, ВІЛ, віруси гепатиту В і С, а також вірус простого герпесу та вірус герпесу 4-го типу, негативні.

Отже, у пацієнтки діагностовано ФП, і оскільки органічної патології серця не виявлено, внутрішньовенно введено дронедарон, електрофізіологічні ефекти якого, згідно з класифікацією І. Ч. Воґен – В. А. Вільямса, характерні для всіх чотирьох класів антиаритмічних препаратів. Після введення цього ЛЗ майже «на голці» ліквідовано ФП і відновлено синусовий ритм.

Після стабілізації стану пацієнтки проведено загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, досліджено показники тропоніну Т і І, передсердного натрійуретичного пептиду, С-реактивного протеїну, кортизолу, показники ліпідного, тиреоїдного, паратиреоїдного і електролітного профілю, а також показники печінкових трансаміназ, вітаміну D, В12, гомоцистеїну та інтерлейкіну (ІЛ)-17.

Результати проведеного скринінгу продемонстрували значну дестабілізацію показників ліпідного профілю, причому до проведення курсів ПХТ показники ліпідного профілю були в межах норми. Аналогічно фіксували незначне підвищення показників печінкових трансамінз (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика маркерів ліпідного профілю у пацієнтки до початку поліхіміотерапії (1), під час звернення у кардіологічний відділ (2) і після лікування алірокумабом (3)

Найменування аналізу	Матеріал, який використували	Результати			Норма, ммоль/л
		1	2	3	
Холестерол загальний	Сироватка крові	3,4	8,9	3,1	2,90–5,20
ЛПНЦ	Сироватка крові	2,2	3,34	1,1	0,00–3,30
ЛПДНЦ	Сироватка крові	0,21	1,71	0,5	0,13–1,63
ЛПВЦ	Сироватка крові	1,22	4,40	1,1	1,03–1,55
Тригліцериди	Сироватка крові	12,0	14,0	11,0	0,00–2,25
Індекс атерогенності	-	норм.	підвищ.	норм.	розрахунок

Із огляду на наявність гіперліпідемії і зниження толерантності до фізичного навантаження, проведено TREADMILL тест, результат якого виявився негативним.

Загальний аналіз сечі: колір солом'яний, питома вага 1016, протеїнурії, глюкозурії і циліндрурії немає, рН сечі – 6,8. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки: легеневі поля звичайної прозорості, легеневий малюнок чіткий, вогнищеві та інфільтративні зміни в легенях не визначаються. Синуси вільні. Зміщення органів середостіння немає, тінь серця без змін. Кісткові структури і м'які тканини без видимої патології.

Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини і заочеревинного простору виявлені дифузні, незначні ліподистрофічні зміни підшлункової залози.

Таким чином, аналіз даних анамнезу й результатів фізикальних, лабораторних та інструментальних досліджень дає змогу оцінити стан пацієнтки за такими шкалами: 1) III функціональний клас HRA (виражені симптоми, нормальна повсякденна активність утруднена); 2) CHA2DS-VASc шкала = 2 бали (гіперліпідемія, АГ в анамнезі, показники гемостазу в межах норми, потреби в застосуванні антиагрегантів немає).

Після обстеження хворій призначено гіполіпідемічний препарат із групи статинів – п/ш ін'єкції препарату алірокумаб (Praluent®) дозою 75,0 мг 1 раз на 14 днів, інтраміокардіальний цитопротектор, мембраностабілізатор триметазидин (Preductal MR®) дозою 35,0 мг 1 раз на добу, гепатопротектор адеметіонін (Heptral®) дозою 400,0 мг двічі на добу, некардіоселективний β-адреноблокатор соталол (Sotalex®) дозою 80,0 мг двічі на добу per os, а також проведено

10-денний холтерівський моніторинг EVENT, який працює в онлайн-режимі.

Через три дні під час вживання β-адреноблокатора і проведення онлайн-моніторингу зареєстровано пароксизм ФП, а тому дозу соталолу збільшили вдвічі, що сприятливо позначилося на електрофізіологічній провідності. На шостий день знову зареєстровано стійкий пароксизм ФП, і пацієнтку перевели в кардіологічний відділ. Під час розпитування з'ясувалося, що пацієнтка відчувала спонтанний дискомфорт і біль за грудниною, страх (що тривало приблизно півтори години), причому відзначала подібність болю з таким до початку вживання антиаритмічного препарату. Електрокардіографічні критерії гострого коронарного синдрому відсутні. Показник тропоніну був у нормі. Ехокардіографічних ознак гострого коронарного синдрому і запальних хвороб серця не виявлено. Фармакологічна проба з нітрогліцерином негативна. Повторний скринінг маркерів ліпідного профілю був у межах норми.

З метою швидкого відновлення синусового ритму здійснено премедикацію антиаритмічним препаратом третього класу ібутилідом (Corvert®) для зниження порогу дефібриляції, з подальшим проведенням транссторакальної кардіоверсії, виконаної за допомогою двофазних зовнішніх дефібриляторів. Після цієї процедури ритм відновився. Проведено повторне дослідження, яке не виявило жодних клінічно значущих змін. Після проведення електричної кардіоверсії пацієнтці призначили антиаритмічний препарат аміодарон (Cordarone®), проте через його токсичність рекомендовано планове проведення радіочастотної абляції. Для контролю синусового ритму пацієнтці щотижня робили ЕКГ в районній поліклініці за місцем проживання; жодних порушень ритму та провідності не зареєстровано.

Через місяць, під час планового візиту до кардіолога, пацієнтка поскаржилася на зниження пам'яті, згрубіння голосу, сонливість удень, ламкість нігтів, порушення менструального циклу і зниження працездатності. Під час огляду виявлено пастозність, звуження очних щілин і скутість рухів, пульс 52 уд./хв. Запідозрено гіпотироз і проведено дослідження функції щитоподібної залози, що підтвердило передбачуваний діагноз. Пацієнтці призначили L-тироксин дозою 25,0 мкг/добу впродовж двох місяців, після чого, після повторного скринінгу, зафіксовано нормалізацію маркерів тироїдного статусу (табл. 2).

Зменшення вмісту T_3 і T_4 і збільшення вмісту ТТГ свідчить про наявність гіпотирозу. Гіпотироз у цьому випадку є побічним ефектом аміодарону, тобто проявом токсичності (ятрогенний гіпотироз). Гіпотироз маніфестував, незважаючи на те що доза аміодарону становила 200,0 мг/добу з перервою у вихідні дні.

Таким чином, через побічні ефекти, пацієнтка погодилася на проведення абляції. Під час проведення картиру ектопічне вогнище micro-re-entry було ідентифіковане в осередку crista terminalis. Катетерна абляція

ція пройшла успішно, пацієнтці призначено вживання β -блокатора соталолу впродовж п'яти місяців із поступовим зменшенням дози. Після абляції повторно проведено дослідження показників ліпідограми, на якій усі маркери атерогенезу були в межах норми.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика маркерів тироїдного профілю до, під час вживання аміодарону і після вживання L-тироксину

Найменування аналізу	Матеріал, який використували	Результати			Норма
		1	2	3	
T ₃	Сироватка крові	2,8	0,9	2,6	1,3–3,1 nmol/L
T ₄	Сироватка крові	132,0	59,3	121,0	66,0–181,0 nmol/L
ТТГ	Сироватка крові	0,44	4,8	1,0	0,27–4,20 μ IU/ml
Тироглобулін	Сироватка крові	51,0	63,6	54,0	3,5–77,0 ng/ml
anti-TPO	Сироватка крові	12,0	14,6	11,7	<34,0 IU/ml
anti-TG	Сироватка крові	17,4	21,2	22,1	<115,0 IU/ml
CRP	Сироватка крові	1,6	2,2	2,5	<5,0 mg/L
Висновок сонографіста	Дифузне збільшення щитоподібної залози				

Від моменту проведення абляції і дотепер пацієнтка двічі на рік проходить скринінгові обстеження, в результаті яких реєструється збережений синусовий ритм. Після припинення вживання статинів показник холестерину стабільний, у межах референтних значень. Контроль концентрації хо-

лестерину передбачав дотримання правильного харчування, здорового способу життя, вживання натуральних вітамінів групи В, токоферолу та Omega-3.

Таким чином, пацієнтці поставлено діагноз: C50.9 злоякісний утвір лівої молочної залози неуточненої частини (діагноз онколога), I48 ятрогенна ФП, E03 ятрогенний гіпотироз і E78 ятрогенна гіпердисліпідемія.

У цьому випадку ФП і гіперліпідемія розглядаються як ускладнення протипухлинної терапії, оскільки до початку курсу лікування комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження не виявило ознак ураження серця і порушень ліпідного обміну. Для виключення обтяженої спадковості були обстежені кровні родичі пацієнтки, нікому з них порушень ритму серця та дисліпідемії не діагностовано. Тобто ФП і гіперліпідемія є проявом кардіотоксичності (ятрогенії), що є актуальною медико-соціальною проблемою, над якою працюють провідні світові науково-дослідні центри.

Щоб запобігти кардіологічним ураженням, перед призначенням специфічних протипухлинних ЛЗ рекомендовано скоригувати всі модифіковані чинники ризику серцево-судинних хвороб. Рекомендовано під час проведення хіміотерапії застосовувати антиоксиданти (куркумін, ресвератрол), цитопротектори (триметазидин, мелдоніум), а інколи інгібітори АПФ (периндоприл, еналаприл, лізиноприл), статини (аторвастатин), а також α - і β -адреноблокатори карведилолу.

Висновок. Хіміотерапія є потенційним чинником ризику серцево-судинних хвороб, ініціація яких може мати як гострий (гострий коронарний синдром), так і відтермінований (дилатаційна кардіоміопатія) характер.

Список літератури

1. Anne H, Paaladinesh T, Javid M. Cardiac toxicities in the era of precision medicine: underlying risk factors, target therapies, and cardiac biomarkers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38(1):764-774. https://doi.org/10.1200/EDBK_208509
2. Araujo-Gutierrez R, Ibarra-Cortez S, Step J et al. Incidence and outcomes of cancer treatment-related cardiomyopathy among referrals for advanced heart failure. *J Cardio Oncol*. 2018;12(4):45-66. <https://doi.org/10.1186/s40959-018-0029-y>
3. Babiker H, McBride A, Newton M et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;126(4):186-200. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.014>
4. Jay S, Murthy A, Hawkins J et al. An engineered bivalent neuregulin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity with reduced proneoplastic potential. *Circulation*. 2013;128(4):15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002203>
5. Kovacs R, Burris H. WITHDRAWN: Cardio-Oncology: Stronger Together. *J Am Coll Cardiol*. 2019;31(2):735-743. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.041>
6. Manolis A, Manolis T, Mikhailidis D et al. Cardiovascular safety of oncologic agents: A double-edged sword even in the era of targeted therapies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(9):875-892. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1513488>
7. Moiseev V, Kiyakbayev G, Lazarev P. Textbook of "Cardiomyopathy and myocarditis updates". Moscow: GEOTAR-media; 2017.
8. Oikonomou E, Anastasiou M, Siasos G et al. Cancer Therapeutics-Related Cardiovascular Complications. Mechanisms, Diagnosis and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2018;24(37):4424-4435. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190111101459>
9. Van Linthout S, Tschope C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(3):325-333. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000515>

Стаття надійшла до редакції журналу 14.11.2019 р.

Кардіотоксичність протипухлинних лікарських засобів (огляд літератури; опис клінічного випадку)

А. А. Авагімян, Л. Г. Мкртчян

Вступ. Кардіоонкологія (онкокардіологія) – новітній перспективний міждисциплінарний підрозділ сучасної кардіології, сферою вивчення якого є механізми виникнення, діагностика та лікування уражень серцево-судинної системи, асоційованих як із токсичним впливом пухлини, так і з застосуванням хіміотерапевтичних лікарських засобів (ЛЗ), а також синдром розпаду пухлини, який призводить до гіперкаліємії, що, як відомо, може стати причиною асистолії.

Мета. Зробити огляд наукової літератури, присвяченої кардіотоксичності протипухлинних лікарських засобів, подати опис клінічного випадку, який демонструє важливе значення цієї проблеми.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень за темою кардіотоксичності хіміотерапевтичних ЛЗ. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації PubMedNCBI, Medline, ResearchGate за ключовими словами кардіотоксичність, кардіоонкологія, антрациклініндукована кардіоміопатія, фібриляція передсердь, ліпоматоз серця, а також на базі Державної медичної бібліотеки Вірменської академії медичних наук. Описано клінічний випадок (історія хвороби №94 12.10.19).

Результати. Серед хіміотерапевтичних ЛЗ, із властивими механізмами кардіотоксичності, у клінічній практиці широко застосовуються доксорубіцин, паклітаксел, трастузумаб і пертузумаб. Кардіотоксичний ефект цих ЛЗ є результатом впливу оксидативного стресу – порушення балансу в системі прооксидантів – антиоксидантів, збільшення інтраміокардіального вмісту кальцію (кальцієвий стрес), що призводить до морфофункціональної дестабілізації міокарда.

Щоб запобігти кардіологічним ураженням, перед призначенням специфічних протипухлинних ЛЗ рекомендовано скоригувати всі модифіковані чинники ризику серцево-судинних хвороб. Під час проведення хіміотерапії рекомендовано застосовувати антиоксиданти (куркумін, ресвератрол), цитопротектори (триметазидин, мелдоніум), а інколи – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (периндоприл, еналаприл, лізиноприл), статини (аторвастатин), а також α - і β -адреноблокатори карведилолу.

У клінічному випадку описано прояв так званої пізньої кардіотоксичності у вигляді фібриляції передсердь у хворої на рак лівої молочної залози, яка отримувала поліхіміотерапію з використанням доксорубіцину, циклофосфаміду, паклітакселу, трастузумабу, пертузумабу.

Висновок. Застосування поліхіміотерапії є суттєвим чинником ризику виникнення і наростання тяжкості серцево-судинних хвороб як гострого (гострий коронарний синдром), так і відтермінованого (діляційна кардіоміопатія) характеру, а тому потребує особливої уваги лікарів та використання відповідних превентивних заходів.

Ключові слова: кардіотоксичність, кардіоонкологія, фібриляція передсердь, коморбідність.

Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs (Literature Review and Clinical Case Description)

Ashot A. Avagimyan, Lusine G. Mkrtchyan

Introduction. Oncological diseases are currently one of the leading causes of death due to the cardiovascular diseases. At the same time, modern antitumor therapy, including chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy, allows life-saving and social adaptation of the cancer patients for decades. However, the use of anticancer therapy is limited due to their side effects. In some cases, severe cardiotoxic effects and complications (coronary heart disease, microvascular angina, systolic or diastolic myocardial dysfunction/cardiomyopathy, chronic heart failure, arterial or pulmonary hypertension, strokes, pericarditis, arrhythmias, thromboembolism of the pulmonary artery, etc.), can extremely adversely affect the prognosis of these patients.

That is why, in recent years, cardiooncology has increasingly been the focus of attention of the scientists, however, many aspects of this important interdisciplinary problem are still poorly studied. Obviously, the successful treatment of the cancer patients requires the collaboration of cardiologists, oncologists, chemotherapists, radiation therapists and specialists in the field of imaging technologies. However, in our country, there is still no coordination of scientific research in this area, as a result, there are no multifaceted studies, manuals and recommendations, scientific and practical programs for the prevention, diagnosis and treatment of various manifestations of cardiotoxicity. The degree of involvement in the therapeutic and diagnostic process and the level of interaction between representatives of the corresponding disciplines have not been determined yet.

The aim of study. To review the world literature on the cardiotoxicity of anticancer drugs and provide a description of the clinical case that demonstrates the importance of this problem.

Materials and methods. We used content analysis, a method of system and comparative analysis, a bibliosemantic method for studying relevant scientific research on the topic of cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. The data was searched in scientometric medical information databases PubMed, NCBI, Medline, ResearchGate for the key words: cardiotoxicity, cardiooncology, anthracycline cardiomyopathy, atrial fibrillation, cardiac lipomatosis, as well as on the basis of the State Medical Library of Academy of Medical Sciences of Armenia. At the end of the article, the clinical case is described.

Results. Among the all chemotherapeutic drugs with the inherent mechanisms of cardiotoxicity, which are widely used in clinical practice, are doxorubicin, paclitaxel, trastuzumab and pertuzumab. To date, the most studied field is the cardiotoxicity of anthracycline drugs. Anthracyclines are highly effective in the treatment of solid tumors and malignant diseases of the blood system, but due to their expressed side effects on the heart, failure to use them can negatively affect the prognosis. On the other hand, anthracyclines can irreversibly damage the heart, which, in turn, also influences the prognosis. For example, doxorubicin is associated with the occurrence of congestive heart failure in 5.0 % of cases, when a cumulative lifespan dose of 400.0 mg/m² is reached, and the higher doses lead to the exponential increase in risk, up to 48.0 % at 700.0 mg/m². However, the susceptibility to anthracyclines in patients is very different. While many people tolerate their standard dose without any long-term complications, drug-induced cardiac toxicity in some patients may occur after the first dose. The most common pathophysiological mechanism of anthracycline cardiotoxicity is described by the oxidative stress hypothesis, which implies that the generation of reactive oxygen species and lipid peroxidation of the cell membrane damages cardiomyocytes. It is assumed that there are also other mechanisms that play a definite role in the process. Cardiotoxicity of anthracyclines can be acute, early or late. Acute cardiotoxicity is manifested mainly by the development of supraventricular arrhythmia, transient left ventricular dysfunction and electrocardiographic changes. It develops in less than 1.0 % of patients immediately after the drug infusion and is usually reversible. However, acute cardiac dysfunction may also reflect the damage of myocytes, which may ultimately develop into early or late cardiotoxicity. There is no proven tactic to determine reversibility of the heart dysfunction or its progressive being; however, an increase in cardiac biomarkers may indicate a risk for patients with long-term cardiotoxicity.

Other standard chemotherapy drugs that can cause myocardial dysfunction and heart failure are cyclophosphamide, cisplatin, ifosfamide, and taxanes (docetaxel). Cyclophosphamide cardiotoxicity is relatively rare and is primarily observed in the patients receiving large doses (>140.0 mg/kg) prior to the bone marrow transplantation. Heart failure usually occurs within a few days after the drug administration, and the risk factors include total bolus dose, old age, combination therapy with other antitumor agents and the mediastinal radiation. Some alkylating agents similar to cyclophosphamide, such as cisplatin and ifosfamide, occasionally cause heart failure due to several pathological effects, including myocardial ischemia. Additionally, chemotherapy with platinum preparations requires the administration of large intravenous volumes to avoid platinum toxicity. Namely, it is the volume overload in already existing myocardial affection (rather than direct toxicity) that often leads to a debut or recurrent episode of heart failure. Docetaxel, a drug often used in the breast cancer treatment, in combination with other anthracyclines, cyclophosphamide, or trastuzumab, has also been shown to increase the likelihood of heart failure; however, the contribution of individual drugs to the regimens involving several drugs is often difficult to assess.

Some reports suggested that taxanes may be safer for the patients with existing left ventricular dysfunction who should avoid anthracyclines, but the absolute risks of cardiotoxicity of taxanes are still unknown. However, there are serious disputes regarding the patients with breast cancer, for whom the real advantage of using anthracyclines instead of taxanes is not as obvious as in the case of treatment of lymphoma or sarcoma. The risk/benefit assessment should include both the risk factors for individual patients and the potential efficacy based on the characteristics of the tumor.

In order to prevent the cardiological complications, it is recommended to correct all modified risk factors for cardiovascular diseases before prescribing specific antitumor drugs. When conducting chemotherapy, it is recommended to use antioxidants (curcumin, resveratrol), cytoprotectors (trimetazidine, meldonium), and sometimes inhibitors of the angiotensin-converting enzyme (perindopril, enalapril, lisinopril), statins (atorvastatin), and also α - and β -adrenoblocker carvedilol. In the described clinical case, the manifestation of the so-called late cardiotoxicity in the form of atrial fibrillation in a patient with left breast cancer who received polychemotherapy using doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab is depicted.

Conclusions. Chemotherapy is a potential risk factor for the cardiovascular diseases development, initiation of which can have or acute (acute coronary syndrome) or delayed (dilated cardiomyopathy) character.

Keywords: cardiotoxicity, cardiooncology, atrial fibrillation, comorbidity.